Lane Medical Library
193

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen.
Direktor: Prof. Dr. Hildebrandt.

Ueber die Beeinflussung der Toxicität von Chloralhydrat durch Gaben von Coffein und Coramin

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
bei der Medizinischen Fakultät
der Hessischen Ludwigs-Universität
zu Gießen

eingereicht von

Karl Wagner
aus Grünberg (Oberhessen)

Gießen 1931
Druckerei Wilh. Herr

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät zu Gießen.

Referent: Privatdozent Dr. med. Oskar Eichler.

Der Antagonismus zwischen Excitans und Narcoticum ist schon Gegenstand vieler quantitativer Untersuchungen gewesen. So haben Wieland und Pulewka (1) die Wirkung verschiedener Narcotica auf den Pikrotoxintod untersucht zum Maßstab für die unterschiedliche lähmende Eigenschaft der Schlafmittel. Umgekehrt hat Schön (2) schon vorher die aufweckende Wirkung einiger Excitantien auf die Alkohol-, Urethan- und Paraldehydnarkose des Kaninchens beschrieben. Weiterhin stellte Tartler (3) in Reihenversuchen bei Ratten fest, daß die erweckende Wirkung eines Excitans nicht immer seiner Dosierung parallel geht, daß vielmehr bei den einzelnen Analepticis darin große Unterschiede bestehen. Er fand für Coffein ein Optimum bei einer Gabe von 15—20 mg pro 100 g Tiergewicht. Coffein, das in geringerer Dosis eine gewisse Medinalnarkose durchbrechen konnte, verliert diese Eigenschaft bei Steigerung der zugeführten Menge. Aehnliche Verhältnisse, nur nicht so ausgesprochen, fand er auch für Coramin und Hexeton. Er kam deshalb zum Schluß, daß die Wirkung eines Analepticums in eine lähmende und eine aufweckende Wirkung zerfällt. An sich wäre es durchaus möglich, daß ein Analepticum in sich notwendigerweise die lähmende Wirkung enthalten muß, weil eben dem Tod eine Lähmung vorherläuft. Diese Verbindung scheint aber nicht zwangsläufig, denn Buding (4) und Tartler (3) fanden bei Cardiazol und Pikrotoxin keine Lähmung. Der Tod tritt in diesem Falle infolge dauernder Krämpfe durch Erschöpfung ein.

In den folgenden Untersuchungen sollte nun festgestellt werden, in wieweit die analeptische Wirkung mit der Dosis sich ändert gegenüber hohen tödlichen Gaben von Chloralhydrat. In letzter Zeit hat Mehl (5) in dieser Weise die schützende Wirkung von Medinal auf toxische Gaben von Cardiazol, Camphogen und Coffein untersucht, indem er ebenfalls den Tod als Test benutzte.

Methodik.

Wie in den vorausgegangenen Arbeiten von Tartler (3) und Mehl (5) wurden die Versuche an weißen Ratten ausgeführt, um durch möglichst große Reihenversuche den Einfluß der Streuung tunlichst ausschalten zu können. Eine Versuchsreihe bestand aus mindestens 10 Tieren. Verwendet wurden im allgemeinen Tiere von 100—200 g Gewicht. Wir haben in festem Abstand von 45 Minuten, d. h. zu einer Zeit, wo auch bei niedrigen Dosen

Chloralhydrat eine ausreichende Schlaftiefe erreicht war, das Analepticum verabreicht. Nur bei sehr hohen Dosen Chloralhydrat wurde der Abstand auf 25 Minuten vermindert.

Um die Ungenauigkeiten der Gewichtsgröße, die durch Nahrungsaufnahme entstehen, ausschalten zu können, wurden die Tiere immer kurz vor ihrer regelmäßigen Mahlzeit gewogen. Denn wie aus einem Kontrollversuch hervorgeht, fressen die Tiere ungefähr 10 g, sodaß bei einer Ratte mittlerer Größe von 150 g eine Abweichung von etwa 7 % des normalen Gewichtes vorliegen würde.

Die Tiere wurden vor Abkühlung in der Narkose durch gleichmäßige Wärmezufuhr geschützt.

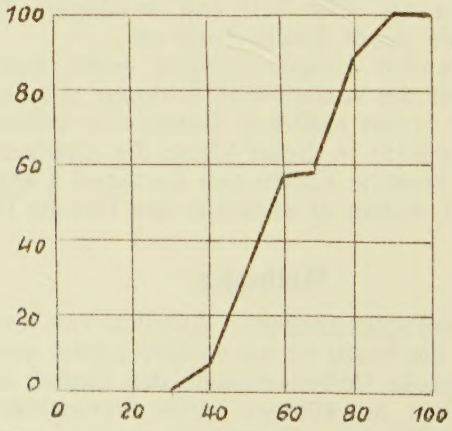
Als Schlafmittel wurde Chloralhydrat in 20 %iger Lösung gewählt. Als Excitans wurde Coff. natr. salyz. in 5 %iger Lösung und Coramin (Ziba) in 5 %iger Lösung gegeben.

Ergebnisse.

A. Chloralhydrat allein.

Chloralhydrat hat vor anderen Narcoticis den Vorteil, daß die Entscheidung über Leben und Tod in einen kürzeren Zeitpunkt fällt wie zum Beispiel beim Medinal. Eine einzelne Gabe eines Analepticums konnte daher mit dieser Zeit zusammenfallen. Man war nicht darauf angewiesen, etwa wie Buding (4) wiederholte Dosen zu geben, da ja die Wirkung der Analeptica in der Zeitdauer sich sehr verschieden verhalten.

In eingehenden Untersuchungen wurde zunächst an 80 Tieren die Toxicität für Chloralhydrat allein festgestellt.



Absz.: Dosis Chloralhydrat in mg
Ordin.: Mortalität in %

Die Abszisse zeigt die Dosis, die Ordinate die Mortalität in % an. Bei der Dosis 0,03 g sind bei den meisten Tieren die Schmerzreflexe noch nicht vollkommen erloschen. Sie vertragen Seitenlage, machen aber schwache Abwehrversuche beim Kneifen in die Schwanzwurzel. Bei Dosis 0,04—0,05 g sind wohl die Schmerzreflexe erloschen, dagegen sind die Cornealreflexe noch schwach positiv. Bei 0,06—0,07 g tritt tiefe Narkose ein. Die Atmung ist stark verlangsamt und nimmt teilweise Cheyne-Stokes'schen Typus an. Dosen darüber führen schnell innerhalb 1—2 Stunden zum Tode. Das Bild der Chloralnarkose beginnt mit einer starken Erregung. Die Tiere nehmen gegenseitig Kampfstellung ein. Nach 5 Minuten werden sie schläfrig, kriechen stark ataktisch umher, um schließlich mit dem Vorderkörper noch aufgerichtet einzuschlafen. Bei entsprechenden Dosen verschwinden im Laufe von 45 Minuten Schmerz- und Corneal-Reflexe. Kurz vor eintretendem Tod sinkt die Körpertemperatur plötzlich rektal gemessen um 4 Grad. Die Eintrittszeit des Todes schwankt in weiten Grenzen. Tiere mit hohen Dosen gehen natürlich schneller ein, als die mit geringeren Dosen. Bei Dosis 0,1 g beträgt die durchschnittliche Zeit bis zum Eintritt des Todes 46 Minuten. Bei abnehmenden Dosen steigt diese Zeit bis auf 277 Minuten (Dosis 0,04 g).

Bei näherer Betrachtung stellt es sich heraus, daß die Tiere hauptsächlich in 3 Zeitabschnitten ad exitum kamen. Die ersten in einem Zeitraum von ungefähr einer Stunde, die zweiten folgen innerhalb 2—5 Stunden. Schließlich gehen 2,5 % aller Tiere nach 1—3 Tagen ein.

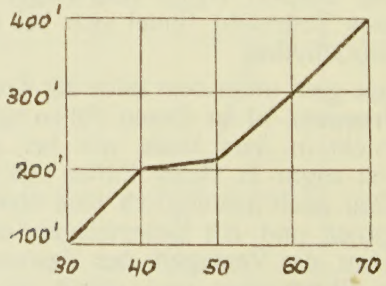
Die Tiere der ersten Gruppe starben unter dem Bilde der Atemlähmung. Das Herz schlägt noch einige Minuten. Oft kommt die Atmung nach einiger Zeit wieder in Gang, wenn die Tiere auf die kalte Tischplatte gelegt werden (Kältereiz). Allerdings hat diese Maßnahme keinen dauernden Wert, da bei fortschreitender Narkose der Med. oblong. die Atmung nach einiger Zeit wieder aussetzt. Die Sektion ergibt überwiegend diastolischen Herzstillstand. Dieses Todesbild findet sich bei höheren Dosen von 0,06—0,1 g Chloralhydrat.

Die zweite Gruppe geht unter dem Bilde der Kreislaufschwäche ein. Die Atmungsfrequenz ist in diesen Fällen wohl auch etwas herabgesetzt, aber nicht in dem Maße wie bei den Tieren der ersten Gruppe, sie ist sogar in vielen Fällen erhöht. Die Sektion ergibt in diesen Fällen auch histologisch eine starke Blutstauung in den inneren Organen und ein Ueberwiegen des systolischen Herzstillstandes. Denn das Versagen des Vasomotorenzentrums bewirkt Sinken des Blutdruckes und damit schlechte Füllung des Herzens, d. h. das Vasomotorenzentrum ist empfindlicher als das Herz; die direkte Herzwirkung tritt bei reiner Chloralhydratvergiftung zurück.

Es liegen hier also zweifellos zwei verschiedene Angriffspunkte des Giftes vor: 1. auf das Atemzentrum, 2. auf das Vasomotorenzentrum, bei deren Versagen das Tier ad exitum gekommen ist. Wir haben aber in beiden Fällen eine narkotische Wirkung des Chloralhydrats auf das Zentralnervensystem nur an verschiedenen Zentren. Deshalb konnten wir sowohl im ersten als auch im zweiten Punkte eine positive und negative Wirkung des Excitans erwarten, da dieses ebenfalls am Zentralnervensystem angreift.

Anders lag es nun bei den Spättodesfällen. Es befanden sich Tiere jeden Gewichtes unabhängig von der Dosis Chloralhydrat und Excitans darunter. Die Tatsache, daß nur solche Tiere gestorben waren, die aus der Narkose längst erwacht waren, bei denen sogar teilweise infolge niedriger Chloralhydratdosierung noch nicht einmal der Cornealreflex und Schmerzreflex geschwunden war, ließ von vornherein vermuten, daß hier keine Wirkung auf das Zentralnervensystem vorlag, sondern auf andere Organe. Die histologische Untersuchung bestätigte diese Auffassung, es fand sich nämlich eine hochgradige Verfettung der Leber, die sehr schnell schon nach 24 Stunden eingetreten war. In den Tabellen und Kurven wurden diese Beobachtungen nicht berücksichtigt, da ja Coffein und Coramin wahrscheinlich keine Beziehungen zum Chloralhydrat in der Wirkung auf den Stoffwechsel haben. Die Versuche bestätigen diese Ansicht, da die Spättodesfälle ohne Wahl auf alle Dosen von Coffein und Coramin verteilt waren.

Bei den Tieren, welche die Narkose überstanden, traten die Reflexe in umgekehrter Reihenfolge wieder auf, wie sie erloschen waren. Als Zeitpunkt des Aufwachens wählten wir die Zeit der ersten Spontanbewegung als objektiven Maßstab. Die Schlafdauer schwankte in weiten Grenzen. Sie ist aus folgender Kurve ersichtlich.



A = Dosis Chloralhydrat in mg
O = Zeitdauer der Narkose in Minuten

Die Narkosedauer wächst mit der Menge des Chloralhydrats.

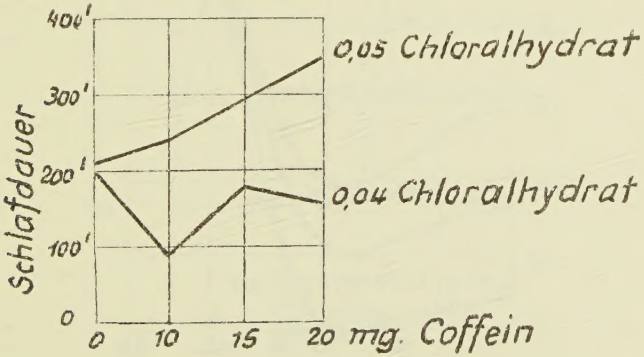
B. Chloralhydrat und Coffein.

Zugabe von Coffein.

Dosis Chloral-hydrat	ohne Coffein		+ 10 mg Coffein		+ 15 mg Coffein		+ 20 mg Coffein		+ 30 mg Coffein	
	Anzahl der Tiere	Mortalität	Anzahl	Mort.	Anzahl	Mort.	Anzahl	Mort.	Anzahl	Mort.
0,10 g	2	100	—	—	—	—	—	—	—	—
0,09 g	10	100	—	—	—	—	—	—	—	—
0,08 g	10	90	8	100	—	—	—	—	—	—
0,07 g	12	58	15	53	14	100	10	100	—	—
0,06 g	14	57	15	53	10	40	10	60	—	—
0,05 g	16	32	8	37	10	10	10	10	8	100
0,04 g	14	7	8	25	6	0	6	0	6	0
0,03 g	3	0	4	0	—	—	—	—	—	—

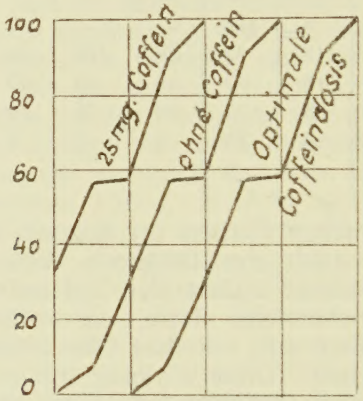
Nach den Arbeiten Tartlers (3) kommt dem Coffein neben der excitierenden auch eine lähmende Wirkung zu. Bei einer leichten Medinalnarkose äußert sich der aufweckende Effekt in Aenderung der Schlaftiefe. Tiere, die vorher Seitenlage vertragen haben, richten sich mit dem Oberkörper wieder auf und beginnen zu kriechen. Diese Wirkung tritt ein bei Dosis 12 mg, steigt rasch zu einem Optimum bei 15 mg an, um dann schnell wieder zu verschwinden.

Was Tartler für den Antagonismus Medinal-Coffein gefunden hat, gilt für den Antagonismus Coffein-Chloralhydrat nur für niedrige Chloralhydratdosen von 0,03—0,04 g. Der ausgesprochenste Effekt tritt auch hier bei Zugabe von 15 mg Coffein ein. Ebenso verkürzt Coffein, wie folgende Kurve zeigt, bei niedrigen Dosen Chloralhydrat die Schlafdauer. Dagegen wird schon bei Dosis 0,05 g die Narkose durch kleine Coffeingaben verlängert.



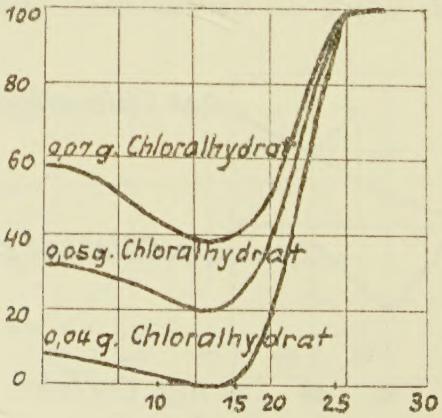
A = Zugabe von Coffein in mg
O = Schlafdauer

Da also Coffein auch bei der Chloralhydratnarkose Aenderung der Schlaftiefe hervorruft, können wir demnach auch eine Aenderung der Mortalität bei entsprechenden Dosen Coffein erwarten, d. h. es müßte sich die Mortalitätskurve abhängig von veränderlichen Chloralhydratdosen je nach Gabe des Coffeins entweder nach rechts bei der optimalen Dosis von 15 mg Coffein oder nach links bei höheren Coffeinzugaben parallel zur Mortalitätskurve ohne Coffeinzugabe verschieben und so ungefähr folgendes Bild ergeben:



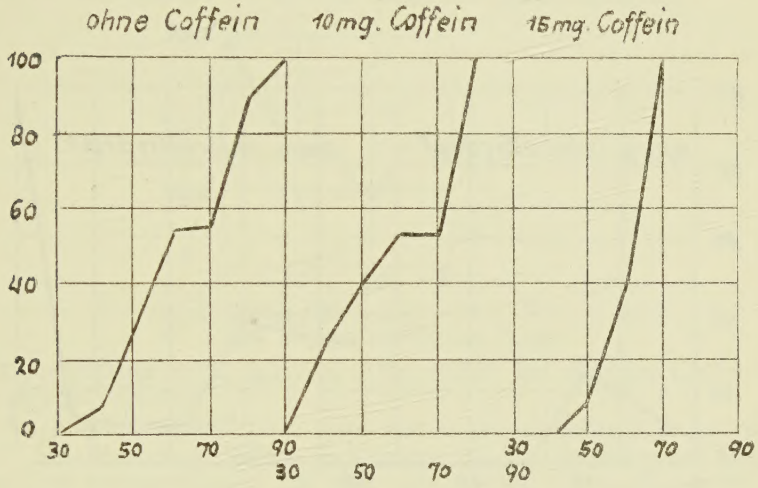
A = steigende Chloralhydratgabe
O = Mortalität

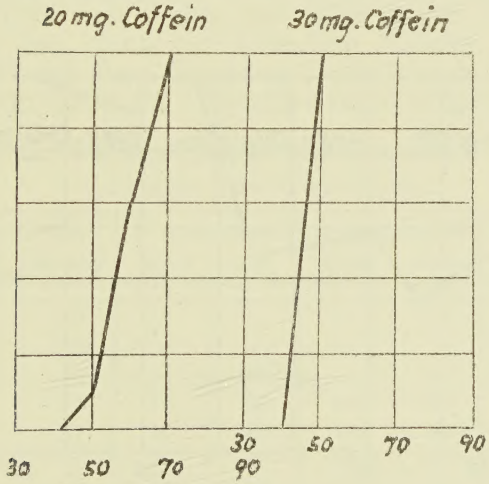
Andererseits müßte sich die Mortalitätskurve, wenn man sie abhängig von steigender Coffeindosis bei konstanten Chloralhydratgaben aufzeichnen würde, nach Tartler (3) ungefähr folgendermaßen verhalten:



A = Coffeingabe in mg
O = Mortalität

Die Ergebnisse, die in folgenden Kurven niedergelegt sind, und die aus 160 Tierversuchen stammen, zeigen jedoch ein erheblich anderes Bild.

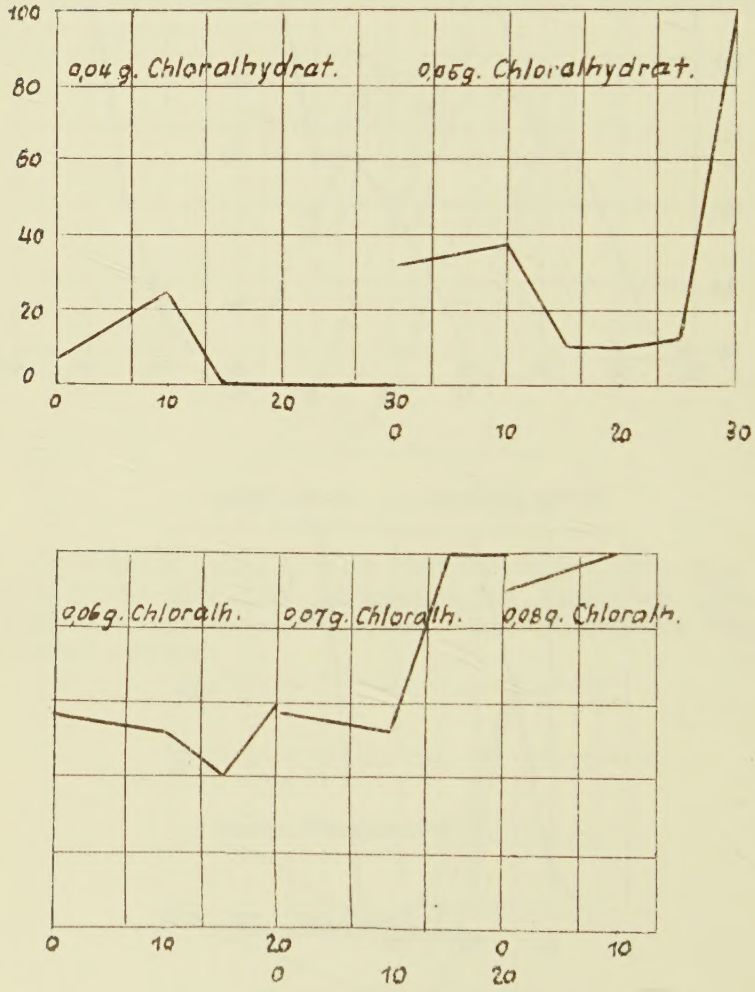




A = Chloralhydrat in mg
O = Mortalität

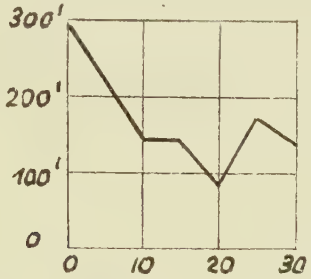
Unsere obigen Erwartungen sind wohl bei niedrigen Dosen Chloralhydrat erfüllt. Die Fußpunkte der Kurve haben die Tendenz,

nach rechts sich zu verschieben, d. h. wir haben eine günstige Wirkung auch hoher Coffeingaben bei leichter Narkose. Bei tiefer Narkose dagegen finden wir durchweg eine Steigerung der Mortalität, was sich in dem Steilerwerden der Kurven ausdrückt.



A = Coffeingabe in mg
O = Mortalität in %

Dadurch wird auch das Bild dieser Kurven wesentlich anders. Wohl zeigt sich bei niedrigen Chloralhydratdosen ein günstiger Effekt der Coffeinzugaben um 15 mg herum. In tieferer Chloralhydratnarkose verwischt sich dieser Effekt aber immer mehr, um schließlich bei hohen Dosen ins Gegenteil umzuschlagen.



A = Coffeingabe in mg
O = Zeit bis zum Eintritt des Todes

Die Lebensdauer wird durch Coffein selbst bei leichter Chloralhydratgabe verkürzt.

Auch der Herzstillstand wird durch die Coffeingaben beeinflußt. Es überwiegt selbst bei hohen Chloralhydratgaben der systolische Herzstillstand. Ob hier eine direkte Herzwirkung oder eine zentrale Wirkung vorliegt, läßt sich natürlich nicht genau entscheiden, wahrscheinlich kommt es durch Versagen des Vasomotorenzentrums zum Sinken des Widerstandes im peripheren Blutkreislauf und damit zur schlechten Füllung des Herzens.

Bevor wir auf diese Ergebnisse kritisch eingehen, seien zunächst die Ergebnisse der Coraminversuche mitgeteilt.

C. Chloralhydrat und Coramin.

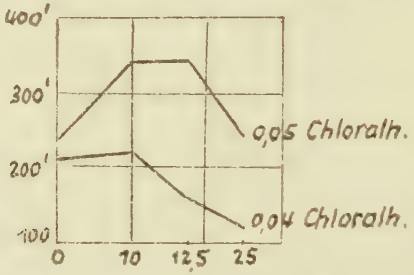
Zugabe von Coramin.

Dosis Chloralhydrat	ohne Coramin		+ 10 mg Coramin		+ 17,5 mg Coramin		+ 25 mg Coramin	
	Anzahl der Tiere	Mortalität	Anzahl	Mort.	Anzahl	Mort.	Anzahl	Mort.
0,10 g	2	100	—	—	—	—	—	—
0,09 g	10	100	—	—	—	—	—	—
0,08 g	10	90	10	100	—	—	—	—
0,07 g	12	58	10	50	10	100	2	100
0,06 g	14	57	10	60	10	30	10	100
0,05 g	16	32	10	40	10	40	10	20
0,04 g	14	7	10	0	10	0	10	40
0,03 g	3	0	—	—	—	—	10	0

Coramin wird von Tartler (3) in seiner Wirkung und Giftigkeit als ziemlich indifferent bezeichnet. Bei relativ sehr hohen Dosen von Coramin bis 50 mg trat der Tod nicht ein. Er fand eine leicht antagonistische Wirkung gegenüber Medinal. Ob

eine lähmende Komponente vorliegt, konnte er nicht mit Bestimmtheit aus seinen Ergebnissen heraus nachweisen. Infolgedessen versuchten wir durch die folgenden Untersuchungen an ungefähr 130 Tieren Klarheit in diese Frage zu bringen.

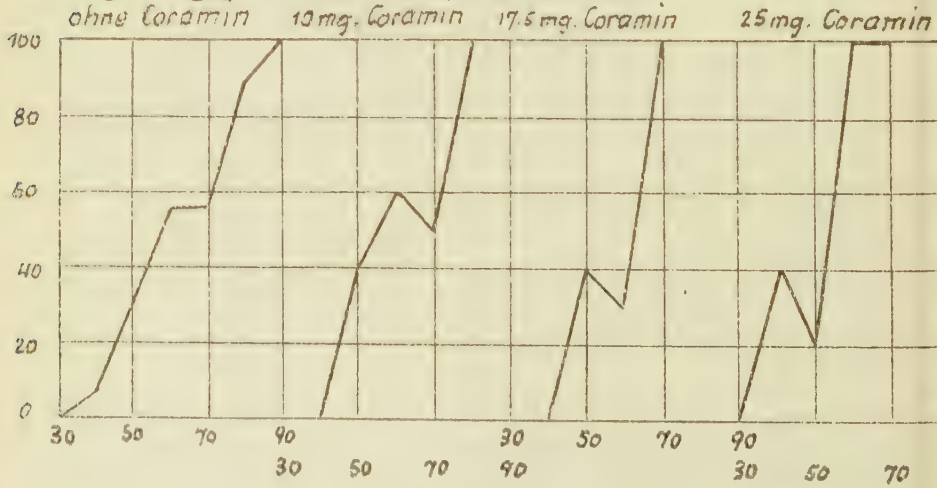
Wir konnten zunächst einmal denselben Einfluß auf die Chloralhydratnarkose durch Coramin erwarten, wie es Tartler bei der Medinalnarkose beschrieben hat. Verringerung der Schlaftiefe finden auch wir, allerdings nur bei verhältnismäßig niedrigen Dosen Chloralhydrat. Hier werden bei hohen Coramingaben die Reflexe lebhafter. Manche Tiere richten sich sogar aus der Seitenlage auf, um bald wieder einzuschlafen.



A = Zugabe von Coramin in mg
O = Schlafdauer

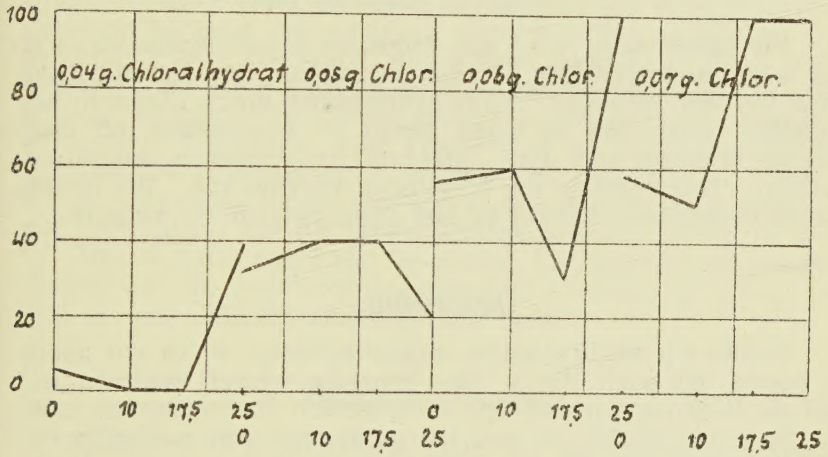
In diesen Fällen wird auch die Schlafdauer verkürzt. Bei tiefer Narkose wird sie dagegen wesentlich verlängert. So war demnach eine Aenderung der Mortalität auch durch Coramin anzunehmen, wenn auch nicht in dem Maße, wie wir es für Coffein in den obigen Kurven erwartet haben.

Die in den folgenden Kurven aufgezeichneten Ergebnisse zeigen dagegen ein vollkommen anderes Bild.



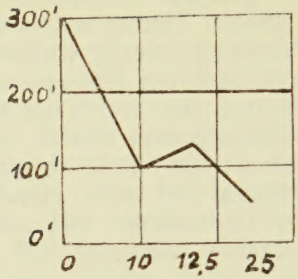
A = Chloralhydrat in mg
O = Mortalität

Auffallend ist die geringe therapeutische Breite bei mit Chloralhydrat vorbehandelten Tieren, umsomehr, da ja Coramin allein für sich nach Tartler (3) wenig wirksam und wenig giftig ist. Die Mortalitätskurve wird bei steigenden Coramindosen wesentlich steiler, dadurch daß die 100 %ige Mortalität schon bei kleineren Dosen von Chloralhydrat eintritt. Der Fußpunkt wird durch die Coramingaben fast nicht beeinflußt. Allein bei Dosis 0,04 g Chloralhydrat ist eine Herabsetzung der Mortalität von 7 auf 0 % vorhanden. Bei sehr hoher Coramingabe tritt keine erweckende Wirkung auf wenig tief narkotisierte Tiere ein.



A = Coraminzugabe in mg
O = Mortalität

Vorstehend noch die Kurven, die die Abhängigkeit der Mortalität von der steigenden Coramingabe bei konstanter Chloralhydratdosis zeigen. Die Streuung ist verhältnismäßig sehr hoch, da die Reihenversuche von 10 Tieren immer noch unzureichend sind; auch scheint die individuelle Empfindlichkeit für Coramin sehr verschieden zu sein. Immerhin können wir bei leichter Chloralhydratvergiftung ein Optimum der Coraminwirkung bei Dosis 17,5 mg feststellen. Also etwas niedriger, wie Tartler (3) beim Medinal gefunden hat. Bei hoher Chloralhydratzugabe verschwindet auch hier dieser Effekt, die Mortalität wird sogar bis auf 100 % gesteigert.



A = Coramingabe in mg
O = Zeit bis zum Eintritt des Todes.

Die Lebensdauer wird mit steigender Coramingabe verkürzt bei hoher und niedriger Chloralhydratdosis. Der Herzstillstand wird nur bei niedrigen Chloralhydratgaben durch Coramin beeinflußt. Auch hier ist nicht genau zu entscheiden, ob eine direkte Wirkung aufs Herz oder auf das Vasomotorenzentrum vorliegt. Hier herrscht der systolische Herztod vor. Bei hohen Chloralhydratdosen kommt es fast ausschließlich zur Diastole.

Diskussion.

Wollen wir die Ergebnisse zusammenfassen, so ist vor allem zu sagen, daß auch durch diese Versuche wieder bewiesen ist, daß die Wirkung der bei uns untersuchten Excitantien in zwei Komponenten zerfällt, in eine lähmende und eine aufweckende. Bei alleiniger Gabe einer dieser Substanzen in mittlerer Dosis tritt nur die excitierende Wirkung in Erscheinung, d. h. die erregende Komponente überwiegt wesentlich die lähmende. Wenn aber nun durch eine sehr hohe Vorgabe eines Narcoticums das Zentralnervensystem bis nahe an die Grenze des Erträglichen gelähmt ist, dann tritt nach unseren Versuchen die lähmende Komponente des Excitans in Erscheinung, während die erregende direkt verschwindet, d. h. das Excitans wirkt sich als reiner Synergist des Narcoticums aus; es kommt zur Superposition beider lähmenden Komponenten und dadurch zur Erhöhung der Mortalität.

Obwohl die beiden untersuchten Substanzen Coffein und Coramin in diesem Hauptprinzip sich entsprechen, sind sie aber doch in ihrer quantitativen und qualitativen Wirkung wesentlich unterschieden. Zunächst scheinen beide, Coffein und Coramin, in ihrer Wirkung ziemlich übereinzustimmen. Wenn man aber von der Tatsache ausgeht, daß Coramin im Gegensatz zu Coffein bei niedrigen Dosen von einem Schlafmittel wie Medinal, eine verhältnismäßig geringe Wirkung sowohl als erregendes wie auch als lähmendes Mittel hat, fällt die große Wirkung auf die

Mortalität bei sehr hoher Schlafmittelvorgabe auf. Coramin scheint demnach von vornherein eine stark lähmende Wirkung zu haben, die auch bei niedrigen Dosen von Schlafmitteln die erregende Komponente schon ziemlich verdeckt, und so zu einem geringen aufweckenden Effekt führt. Bei hohen Dosen kommt es dann umso eher zu einer Superposition der lähmenden Wirkung von Chloralhydrat und Coramin und damit zur Erhöhung der Mortalität. Allerdings kann man hier eventuell die Frage offen lassen, ob Coramin nicht doch die Empfindlichkeit gegenüber Chloralhydrat erhöht.

Die Ergebnisse für Coffein bestätigen im wesentlichen das, was durch Tartler schon bekannt ist. Der Antagonismus und Synergismus ist stark ausgeprägt. Infolgedessen hat Coffein eine günstige Wirkung bei niedriger Chloralhydratvorgabe, da das Schlafmittel plus der lähmenden Komponente des Coffeins nicht ausreicht, um die erregende Komponente zu verdecken. Anders wird es natürlich bei höheren Chloralhydratgaben, wo die beiden lähmenden Wirkungen sich gegenseitig so ergänzen, daß die antagonistische Komponente vollkommen verschwindet. Damit erklärt es sich auch, daß das von Tartler (3) gefundene Optimum der Coffeindosis nur für kleine Schlafmitteldosen gültig ist.

Das Material war leider zu gering, um einen gesetzmäßigen Einfluß auf die verschiedenen Bilder festzustellen, in denen der Tod bei der Chloralhydratvergiftung eintritt.

Zusammenfassung.

Coffein in kleinen Dosen wirkt nur bei geringeren Dosen Chloralhydrat günstig. Diese günstige Wirkung hört auf, wenn man die Chloralhydrat- oder Coffein- oder beide Dosen steigert, gemessen am Eintritt des Todes bei Ratten.

Coramin wirkt ebenfalls günstig bei leichter Chloralhydratnarkose. Dagegen hat es eine äußerst geringe therapeutische Breite bei Steigerung der Chloralhydratgabe.

Literatur.

1. Wieland und Pulewka, Archiv für exp. Pathologie und Pharmakologie 1927, Bd. 120, S. 174 und 180.
2. Schön, ebenda 1926, Bd. 113, S. 275.
3. Tartler, ebenda 1929, Bd. 143, Heft 1/2.
4. Buding, Zur Systematik des Cardiazols, Archiv für exp. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 157, S. 143.
5. Mehl, Addition der Wirkung von einigen Analepticis zu Medinal, Gießen 1930.

Lebenslauf.

Ich, Karl Wagner, geboren am 10. Juli 1907 als Sohn des evangelischen Pfarrers Karl Wagner zu Grünberg in Oberhessen, besuchte von Ostern 1913 bis 1916 die zweite Mittelschule in Darmstadt-Bessungen und gehörte von 1916 bis 1925 dem humanistischen Ludwig-Georg-Gymnasium zu Darmstadt als Schüler an. Nach bestandener Reifeprüfung im Frühjahr 1925 studierte ich im folgenden Semester an der Universität zu Gießen Mathematik und Physik. Im Winter 1925/26 wandte ich mich dem Studium der Medizin zu, und zwar studierte ich von Wintersemester 1925/26 bis Sommersemester 1926 in Gießen, vom Wintersemester 1926/27 bis Sommersemester 1928 in Hamburg, vom Wintersemester 1928/29 bis Sommersemester 1930 wieder in Gießen. Mein medizinisches Vorexamen bestand ich am 4. August 1927 in Hamburg. Meine medizinische Staatsprüfung beendete ich am 22. Dezember 1930 in Gießen. Vom 1. Januar bis 31. März 1931 war ich am Pharmakologischen Institut in Gießen tätig, den Monat März 1931 verbrachte ich auf der inneren Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses zu Berlin, und bin vom 1. April 1931 bis heute auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Bethanien zu Berlin mit der Ableistung meines praktischen Jahres beschäftigt.